Diss Tübingen

Ergebnisse der

Griseofulvin-Therapie

[redacted]

an der Universitäts-Hautklinik Tübingen

von 1959 bis 1962

von

Uwe Balfanz

1963

7461

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0084

REPRO-SCHNELLDRUCK DÜSSELDORF

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. SCHNEIDER

Ergebnisse der Griseofulvin-Therapie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1959 bis 1962

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uwe Balfanz
aus Neustettin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. med. K. BRECHT
1. Berichterstatter: Doz. Dr. med. W. ADAM
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. SCHNEIDER

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet.

EINLEITUNG

Die Einführung des Antibioticums Griseofulvin in die Behandlung der Fadenpilzmykosen hat diese bis dahin mühevolle und langwierige, auch nicht immer von Erfolg begleitete Therapie geradezu revolutioniert; die Griseofulvin-Anwendung hat sich infolge der bis zu diesem Zeitpunkt unbekannten zuverlässigen guten klinischen Wirkung rasch in allen Ländern durchgesetzt. Es ist in der Zeit seit der Einführung dieses Antibioticums in die Humantherapie durch RIEHL, ferner WILLIAMS u. M., und durch BLANK u. M. ein sehr umfangreiches Schrifttum über klinische Wirkungen und Nebenwirkungen und über experimentelle Ergebnisse in vitro und in vivo mit diesem Antibioticum erschienen. In Deutschland erfolgte die erste Mitteilung von ADAM; die ersten deutschen Übersichten über die wichtigsten Daten der Griseofulvin-Therapie stammen von GÖTZ, ferner von HEITE und JANKE, von NESEMANN sowie von GRIMMER.

Ein grosser Teil der klinischen Fallberichte musste sich anfangs mit der Darstellung von Ergebnissen an kleinem Krankengut begnügen, sofern die Indikation zur Griseofulvin-Therapie kritisch gestellt war. Es soll deshalb im folgenden ein Überblick über die Behandlungsergebnisse der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit der Griseofulvin-Behandlung von Fadenpilzmykosen gegeben werden. Zunächst seien jedoch einige allgemeine Bemerkungen über das Antibioticum Griseofulvin vorangeschickt.

G. wurde bereits 1939 im Zuge einer grossen Untersuchungsreihe über die Biochemie von Mikroorganismen durch OXFORD, RAISTRICK und SIMONART beschrieben. 1946 gelang BRIAN und Mitarbeitern die Isolierung eines Stoffwechselproduktes aus Penicillium JANCZEWSKIJ, das verschiedene Pilze zu abnormem und unkoordiniertem Wachstum veranlasste und das deshalb "curling factor" genannt wurde. 1947 fanden GROVE und Mc GOWAN, dass dieser curling factor mit Griseofulvin identisch ist. 1949 wurde durch BRIAN die biologischen Wirkungen des Antibioticums auf die verschiedensten Mikroorganismen

untersucht. Es ergab sich dabei, dass die Wachstumshemmung, die G. ausübte, gegen zahlreiche Pilze, nicht jedoch gegen Aktinomyceten und Bakterien gerichtet war. 1951 wurde durch GROVE und seinen Arbeitskreis die chemische Struktur des Antibioticums näher aufgeklärt. Zum gleichen Zeitpunkt wurde G. als Pflanzenschutzmittel eingeführt. Erst 1958 teilte GENTLES mit, dass die experimentelle Infektion von Meerschweinchen mit Mikrosporum canis und Trichophyton mentagrophytes durch perorale Gaben von Griseofulvin geheilt werden kann. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erfolgte durch MARTIN; im gleichen Jahre wurde auch durch LAUDER u. M. gezeigt, dass eine Trichophyton verrucosum-Infektion bei Kälbern peroral gut mit Griseofulvin beeinflüsst werden kann.

Griseofulvin, ein farb- und geruchloses, neutrales, thermostabiles Antibioticum, ist wirksam gegen die 3 Gattungen der als Dermatophyten im engeren Sinne bezeichneten Fadenpilze, d. h. gegen die 3 Arten des Mikrosporum, ferner gegen das Epidermophyton floccosum und gegen alle bisher untersuchten Trichophyton-Arten, wobei bemerkenswert ist, dass das durch Lokaltherapie am schlechtesten zu beeinflussende Trichophyton rubrum von Anfang an die beste Beeinflussung durch G. zeigte. Das Antibioticum wirkt fungistatisch, z. T. auch, wie RIETH durch eine besondere Versuchsanordnung klären konnte, semifungicid.

Der der folgenden Studie zugrundeliegende Berichtszeitraum erstreckt sich von Frühjahr 1959 bis Sommer 1962.

VORBEMERKUNGEN ZUM KRANKENGUT UND ZUR DOSIERUNG

Der Berichtszeitraum, der dieser Untersuchung zugrundeliegt, erstreckt sich vom Frühjahr 1959 bis zum Sommer 1962. In dieser Zeit wurden an der Univ.-Hautklinik Tübingen 126 Kranke (86 weibl., 40 männl.) mit dem oralen Antimykotikum Griseofulvin behandelt. Dieses Krankengut erscheint, gemessen am Berichtszeitraum, verhältnismässig klein. Das hat vor allem zwei Gründe:

1. Bei der Auswahl der Patienten, die der oralen Griseofulvin-Behandlung zugeführt wurden, wurden strenge Anforderungen an den kulturellen Erregernachweis gestellt. So wurden bei einigen Patienten mehrere Kulturen nacheinander angelegt, bis ein Erregerwachstum auch bei klinisch soweit wie möglich sicheren Pilzinfektionen erreicht worden war. Es wurden nur sehr wenige Fälle bei klinisch sicherem Erscheinungsbild ohne positive Pilzkultur mit Griseofulvin behandelt.

2. Die Univ.-Hautklinik hat ein grosses Einzugsgebiet. Die überwiegende Mehrzahl der poliklinischen Kranken wird von auswärtigen praktischen Ärzten und frei praktizierenden Dermatologen nur zur Diagnosestellung und zur Einleitung der Therapie zugewiesen. Bei diesen Patienten ist es oft schwierig, später nähere Einzelheiten über den Verlauf, den Abschluss der Therapie und die Art der zusätzlichen Behandlung zu erfahren. Viele von ihnen haben inzwischen den Hausarzt gewechselt, oder sind vorübergehend von einem Facharzt behandelt worden. -
Häufig kann auch eine poliklinische Nachuntersuchung dieser Mykosepatienten wegen der weiten Anreise nicht durchgeführt, auch vom Kostenträger nicht gefordert werden.

Aus diesen Gründen ist eine Auswertung der Behandlung von zahlreichen Patienten erschwert oder unmöglich. In diese Untersuchung wurden nur diejenigen poliklinisch oder klinisch betreuten Kranken aufgenommen, deren Behandlungsergebnis bis zum Ende des Berichtszeitraumes festgestellt werden konnte.

Dosierung.

Zu Beginn der Griseofulvin-Therapie wurden 20 - 30 mg/kg Körpergewicht pro die verabreicht.
Seit Anfang 1960 wurde dann nach der Empfehlung z. B. von HEITE die Intervallbehandlung mit 1 g Griseofulvin jeden zweiten Tag eingeführt. Nur bei stark übergewichtigen Patienten wurde die Dosis auf 1,5 g jeden zweiten Tag erhöht. Es zeigte sich, dass die Intervall-Behandlung in ihrer klinischen Wirkung der kontinuierlichen Griseofulvinverabreichung nicht nachstand, eine Beobachtung, die sehr bald auch z. B. von SCHNEIDER am Augsburger Krankengut gemacht werden konnte.
Eine diskontinuierliche Behandlung mit längeren Intervallen, wie sie kürzlich von FRIEDEMANN und von PINETTI angegeben wurde, kam bisher nicht zur Anwendung.

Die oben angegebene Dosis wurde bei allen Pilzinfektionen unabhängig von der Art und von dem Sitz der Erkrankung verabfolgt.

Auch bei Patienten, die während der Umstellung der Einzeldosen von Griseofulvin in Behandlung waren, wurde zum angegebenen Zeitpunkt die Intervallbehandlung begonnen, was schon zur Beurteilung eines gleich- oder anderswertigen Ergebnisses der Therapieform notwendig war. Aus diesem Grund sind in den folgenden Tabellen nur die einzelnen Behandlungszeiten miteinander zu vergleichen. Die Gesamtmenge des eingenommenen Griseofulvins wird dennoch jeweils in g angegeben.

1. ONYCHOMYKOSEN.

Das grösste Kollektiv (71 Patienten, 56 weibl. und 15 männl.) wurde wegen einer Pilzinfektion der Nägel behandelt. Diese Tatsache entspricht der überwiegenden Zahl der im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen; sie erklärt sich grösstenteils daraus, dass die Onychomykosen bis zur Einführung der Griseofulvin-Therapie der reinen externen Behandlung den grössten Widerstand entgegensetzten.

Unter dem Krankengut der Onychomykosen fanden sich sowohl isolierter Befall der Finger - oder Zehennägel, als auch gleichzeitiger Sitz der Erkrankung an oberen und unteren Extremitäten.

Sitz der Erkrankung	Summe	weibl.	männl.
Fingernägel	14	9	5
Zehennägel	21	16	5
Finger-und Zehennägel (gleichzeitig befallen)	36	31	5

Tabelle 1

Als Erreger wurden überwiegend Trichophyton mentagrophytes und Trichophyton rubrum nachgewiesen. Das mehrfach im Schrifttum (z.B. GÖTZ, REICHENBERGER u. SCHMID, RIETH) mitgeteilte Überwiegen des Trichophyton rubrum als Erreger zeigte sich in unseren Ergebnissen nicht. Vielmehr wurde 31 mal Trichophyton mentagrophytes und 27 mal Trichophyton rubrum kultiviert. Einmal wurden gleichzeitig Trichophyton rubrum und Trichophyton mentagrophytes v. gypseum aus Nagelveränderungen gezüchtet.

Erreger	Summe	weibl.	männl.
Trichophyton mentagr. var. interdigit.	26	20	6
Trichophyton mentagr. var. gypseum	5	4	1
Trichophyton rubrum	27	20	7
Trichophyton tonsurans	1	1	
Trichophyton rubr. + Trichophyton ment. v. gypseum	1	1	
Candida parapsilosis	2	2	
Schimmel	6	6	
sterile Kulturen	4	3	1

Tabelle 2

Gleichzeitige Pilzerkrankungen anderer Lokalisation als an Finger- und/oder Zehennägeln wurden bei 41 Kranken fest-

gestellt (vgl. Tabelle 3).

Gleichzeitige Pilzerkrankung anderer Lokalisation bei Onychomykosen	Summe	weibl.	männl.
sog. Epidermophytie (tinea pedis)	30	27	3
oberflächliche Trichophytie	3	3	
hyperkeratotische Epidermophytie der Hohlhände	1	1	
Ekzema marginatum	1		1
follikuläre Trichophytie	6	6	

Tabelle 3

Die Mehrzahl dieser Doppelinfektionen wird also von der tinea pedis bestimmt, wobei allerdings zu bemerken ist, dass infolge der überwiegend vertretenen Auffassung der Onychomykosen als einer Autoinokulation von anders lokalisierten Pilzherden (vor allem Interdigitalmykosen) das Gesamtverhältnis von 71 Onychomykose-Patienten zu 41 Krankheitsfällen mit nachgewiesener Doppelinfektion eher als niedrig angesehen werden muss. Da aber die therapeutische Beeinflussbarkeit einer tinea pedis wesentlich günstiger ist und kürzer dauert als die Behandlung einer Onychomykose, ist für die gewissermassen "fehlenden" 30 Krankheitsfälle zumindest die Möglichkeit einer zwischenzeitlichen Abheilung offen.

Die Erkrankungsdauer bei Onychomykose vor Therapiebeginn schwankte in weiten Grenzen. Der kürzeste Zeitraum seit Bestehen der klinischen Erscheinungen betrug im hiesigen Krankengut 6 Monate, der längste 22 Jahre.

Erkrankungsdauer der Onychomykosen in Jahren	1/2-1	1-2	3-5	6-10	11-15	15-22
weiblich	8	8	22	7	8	3
männlich	4	2	3	3	2	1
Summe	12	10	25	10	10	4

Tabelle 4

Verschiedene Patienten waren - poliklinisch oder klinisch - seit Jahren bekannt und mehrmals mit wechselndem Ergebnis extern behandelt worden. Die Therapieerfolge vor der Griseofulvin-Behandlung bei diesen Kranken waren jedoch immer nur von kurzer Dauer.

Die Behandlungszeiten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Sie enthält die konservativ und zusätzlich chirurgisch behandelten Fälle, sowie die Behandlungszeit der Recidive, soweit sie wieder mit Griseofulvin behandelt wurden.

Behandlungszeiten der Onychomykosen einschl. der Recidive in Monaten:

	1	2	3	4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-19
weibl.	3a	9(1b)	9(1a)	17	13	14	3	5	4(1a)
männl.	1a	2b	2	4	3	4	-	-	3
Summe	4a	11 (3b)	11 (1a)	21	16	18	3	5	7 (1a)

a = abgesetzt entweder wegen Unverträglichkeit oder wegen Nichtansprechens der Griseofulvin-Therapie.

b = ausserhalb der Klinik weiterbehandelte Fälle, bei denen endgültige Daten nicht zu ermitteln waren.

Tabelle 5

Die Behandlungszeit von einem Monat betraf nur Patienten, bei denen wegen Nebenwirkungen das Griseofulvin abgesetzt werden musste (in der Tabelle mit "a" bezeichnet: die ausserhalb der Klinik weiterbehandelten Fälle, über die keine endgültigen Daten zu ermitteln waren, sind mit "b" bezeichnet). Es handelt sich dabei also um Krankheitsfälle, in denen entweder durch die Griseofulvin-Therapie eine Abheilung der Mykose nicht erreicht oder das Behandlungsergebnis nicht überprüft werden konnte.

So ergeben sich 2 Monate als die kürzeste zur klinischen Abheilung führende Behandlungszeit. Die längste Behandlungszeit betrug demgegenüber 19 Monate.

Die verabfolgten Dosen des Antimykotikums, in Gramm angegeben, sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Verabfolgte Menge Griseofulvin in g bei Onychomykosen einschliesslich der Recidive

	25 g	50 g	75 g	100–150 g	160–200 g	210–275 g	280–350 g	350–625 g
w.	5(1a)	18(2a, 1b)	20(1a)	19	6(1a)	3	3	3
m.	1(a)	6(2b)	2	1	7	1	-	1
S.	6(2a)	24(2a, 3b)	22(1a)	20	13(1a)	4	3	4

a = abgesetzt

b = ausserhalb der Klinik weiterbehandelt, die endgültige Menge war nicht feststellbar.

Tabelle 6

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die kleinste eingenommene Gesamtmenge an Griseofulvin, die zur klinischen - z. T. auch mikroskopisch und kulturell überprüften - Heilung führte, 50 g, die grösste Menge 625 g Griseofulvin betrug. Zur Erläuterung dieser Zahlen ist anzuführen, dass in der Regel die niedrigere Gesamtdosis von Griseofulvin durch ausschliessliche Intervallbehandlung erzielt wurde, während die über eine Gesamtmenge von 200 g hinausgehenden Fälle meist von solchen Kranken gebildet wurden, welche die Therapie selbständig aus den verschiedensten Gründen unterbrochen und dadurch einen etwa bereits erzielten Therapieerfolg rückgängig gemacht hatten. - Unmittelbar nach der Einführung der Griseofulvin-Therapie wurden unterstützende Behandlungsmassnahmen, d. h. Nagelextraktion und Applikation von externen Antimycotica vermieden. Zu diesem Zeitpunkt musste sich jeder Therapeut erst einen eigenen Eindruck darüber verschaffen, was die neue interne Behandlung für sich allein zu leisten in der Lage wäre.

Es zeigte sich damals, wie auch vielfach anderweitig beobachtet, dass einzelne Nägel aus zunächst nicht ersichtlichen Gründen keine Beeinflussung zeigten, während die anderen Nägel auf die Therapie gut ansprachen. Die Beobach-

tung so verschiedener Reaktionen auf die Behandlung konnte sowohl bei Finger- als auch bei Zehennägeln, hier ohne Unterschied zwischen Grosszehen- und anderen Nägeln, gemacht werden.
Die Zehennägel heilten stets langsamer ab als die Fingernägel, auch wenn man das physiologisch langsamere Wachstum der Fussnägel berücksichtigt.
Diese, zunächst merkwürdig erscheinenden Beobachtungen regten mehrere experimentelle und histologische Untersuchungen an.
So verfütterten VANBREUSEGHEM u. ROSENTHAL Griseofulvin an Mäuse und stellten nach Nagelextraktion und Auflegen der Nägel auf fadenpilzbeimpfte Kulturplatten fest, dass auch beim Versuchstier ein zwischen 47,1 und 52,9 liegender Prozentsatz der Nägel durch vorherige Griseofulvin-Applikation von wenigstens 3 Wochen gegen Fadenpilzbefall geschützt waren. Dabei waren die Nägel der Hinterpfoten offensichtlich weniger geschützt als die der Vorderpfoten.

GRIMMER konnte an Hand histologischer Untersuchungen extrahierter Nägel zeigen, dass das subunguale Polstergewebe eine wesentlich langsamere Wachstumsrate als die Nagelplatte aufweist, die sich "wie ein Gletscher" über das Hyponychium wegschiebt. Die notwendige Behandlungszeit bei Onychomykosen ist deshalb nicht allein ein Ausdruck der reinen Wachstumsgeschwindigkeit der Nagelplatte, wie ursprünglich vielfach angenommen wurde, sondern es spielen daneben Stärke und Ausdehnung von pilzbedingten pathologischen Veränderungen im subungualen Bereich eine massgebliche Rolle.

Noch weitergehend stellten FEGELER u. FORCK eine individuelle Ausgangslage als wichtigen (Teil-) Faktor für den Erfolg einer Onychomykose-Behandlung mit Griseofulvin heraus. - Die Autoren fanden durch plethysmographische Untersuchungen bei praktisch allen untersuchten Onychomykosekranken mehr oder weniger starke Minderdurchblutung der Fingerendglieder. Diese Untersuchungsergebnisse, die wenigstens einen Teil der Beobachtung "unterschiedlichen Ansprechens" von Onychomykosen auf die Griseofulvin-Therapie erklären könnten, führten im übrigen dazu, dass FEGELER u.

FORCK die Griseofulvin-Behandlung auch bei Patienten anwandten, die ohne das Vorliegen von Onychomykosen an Durchblutungsstörungen der Extremitäten erkrankt waren, da die Beobachtung der Autoren zeigte, dass durch Griseofulvin eine Besserung der Durchblutungsverhältnisse erreicht werden konnte.

Götz stellte durch histologische Untersuchungen fest, dass die während einer Griseofulvin-Behandlung im Nagel zurückbleibenden Pilzelemente in unterschiedlicher Dichte und z. T. gruppenweise nachgewiesen werden konnten. Er zieht aus diesen Beobachtungen die Folgerung, dass die Bindung von Griseofulvin an das Nagelkeratin nicht gleichmässig vor sich gehen könne.

Entsprechend der allgemeinen Beobachtung, dass häufig eine langdauernde rein konservative Onychomykose-Behandlung mit Griseofulvin nicht immer voll befriedigte, wurde von zahlreichen Autoren empfohlen, bei intensivem Pilzbefall der Nägel, insbesondere bei Vorliegen subungualer Hyperkeratosen, der Griseofulvin-Behandlung eine chirurgische oder chemische Entfernung des befallenen Keratins vorangehen zu lassen. Auch in dem für die vorliegende Arbeit ausgewerteten Krankengut wurde gleichzeitig mit der Einführung der Intervallbehandlung eine regelmässige entsprechende Sanierung des Nagelbettes aufgenommen. Bei recidivierenden Onychomykosen wurde auch ohne das Vorliegen von subungualen Hyperkeratosen eine partielle oder totale Nagelextraktion durchgeführt.
In 36 Fällen von Nagelpilzerkrankungen wurden die Nägel extrahiert.

Klinisch hatte man den Eindruck, dass die Behandlungszeiten so erheblich verkürzt würden. Stellte man jedoch die Behandlungszeiten des konservativen oder des chirurgischen Vorgehens einander gegenüber, so ist der Unterschied nicht signifikant. Allerdings sind die einzelnen Kollektive hinsichtlich ihrer Grösse sehr unterschiedlich, so dass sie sich nur ungenügend miteinander vergleichen lassen.

Ein deutlicher Unterschied ergibt sich aber dann zugunsten der Nagelextraktion, wenn man Vergleiche anstellt zwischen den Behandlungszeiten von denjenigen Patienten, die bei der Erstbehandlung rein konservativ und beim Recidiv dann zusätzlich chirurgisch behandelt wurden. Weiteren Aufschluss über eine Verkürzung der Behandlungszeit von Onychomykosen durch zusätzliche bzw. vorangehende Keratinentfernung gibt die nachstehende Tabelle 7.

Vergleich der Behandlungszeiten bei Erstinfektion ohne Nagelextraktion und Recidiv bzw. Neuinfektion mit zusätzlicher Nagelextraktion

ohne Nagelextraktion			mit Nagelextraktion		
Sitz der Erstinfektion	Behandlungsdauer i.Mon.	Griseofulvin in g	Sitz des Recidivs	Behandlungsdauer i.Mon.	Griseofulvin in g
Zehennägel	2	84	Zehennägel	4	75
"	5	75	"	5	75
Finger-und Zehennägel	3	52	Finger-und Zehennägel	4	50
"	8	150	Fingernägel	6	100
"	12	300	Zehennägel	3	75
"	11	375	"	8	100
"	8	150	"	4	75
"	8	187,5	Finger-und Zehennägel	5	112,5
"	7	200	"	4	75
Finger-und Zehennägel	5	75			
1. Recidiv Finger-und Zehennägel	8	100	2. Recidiv Fingernägel	2	25
Finger-und Zehennägel	4	75	dann Zehennägel extrahiert	2	50
"	8	100	"	4	50
"	16	325	"	3	75

Tabelle 7

Es zeigt sich hier bei der Gegenüberstellung der sowohl konservativ, als auch später dann zusätzlich operativ behandelten Fälle von Onychomykosen, dass bei einem grossen Teil der Fälle, die auf rein konservative Therapie unbefriedigend angesprochen hatten, eine klinische (und mykologische) Heilung nach Nagelextraktion in kürzerer Zeit und mit geringeren Mengen von Griseofulvin erreicht wurde. Um die ursprünglich monatelange und sehr kostspielige Behandlungsdauer der Onychomykosen weiter zu verkürzen, wandten wir neben den geschilderten Massnahmen und nach der Keratinentfernung auch externe Antimycotica an, wobei insbesondere auch auf die gleichzeitige Sanierung bestehender Interdigitalmykosen geachtet wurde, da sich in unserem Beobachtungsgut schon bald zeigte, dass sich Hand- und Fussmykosen durch Griseofulvin allein schlechter beeinflussen liessen, als z. B. eine oberflächliche Rumpfhautmykose - eine Beobachtung, die im nachfolgenden Schrifttum (Übers. z. B. bei GÖTZ) vielfache Bestätigung erfahren hat.

So zeigte sich allein bei 11 Patienten (10 weiblich, 1 männlich) des hier zugrunde liegenden Materials, dass eine tinea pedis trotz langer Griseofulvin-Gabe (bis 200 g) bestehen blieb, während gleichzeitig die Nagelinfektionen abheilten, oder dass eine Interdigitalmykose nach anfänglicher Besserung unter der Griseofulvin-Behandlung und während deren Fortsetzung ohne sonst ersichtlichen Anlass eine neuerliche Akuitätssteigerung erfuhr.

Bei 22 Patienten trat ein einmaliges Recidiv der Onychomykose auf. Bei 4 Patienten wurden je 2 Recidive und bei 1 Kranken 3 Recidive gesehen. Bei 2 Patientinnen, die trotz negativer Pilzkultur nach dem scheinbar eindeutigen klinischen Bild ex juvantibus mit Griseofulvin behandelt worden waren, sprach die Therapie nicht an.

Die Aufteilung der Recidive nach Zahl und Sitz zeigt die Tabelle 8.

Zahl und Sitz der Erstinfektion	beobachtete Recidive an: Fingernägeln	Zehennägeln	Finger- und Zehennägeln
14 Fingernagelinfektionen	3.		
21 Zehennagelinfektionen		5	
36 Finger- und Zehennagelinfektionen	5	16	8

Tabelle 8

Die ersten Recidive wurden 2 Wochen nach Absetzen der Griseofulvin-Behandlung beobachtet, die letzten nach 12 Monaten.

Auftreten der Recidive nach:					
2 Wochen	3 Wochen	1 Monat	2 Monate	3-5 Monate	6-12 Monate
1	3	3	11	8	7

Tabelle 9

Bei den Recidiven bzw. Neuinfektionen mit positiven Kontrollkulturen wurden 6 mal die gleichen Erreger wie bei der Erstinfektion gefunden. 4 mal wurde ein Erregerwechsel festgestellt. (3 mal Erstinfektion mit Trichophyton mentagrophytes var. interdig., dann Neuinfektion mit Trichophyton rubrum, - 1 mal Erstinfektion mit Trichophyton rubrum, dann Neuinfektion mit Trichophyton ment. var. interdig.). Ferner wurden bei den Recidiven in den Kulturen 3 mal Wachstum von Candida parapsilosis beobachtet (je 1 mal zusammen mit Trichophyton rubrum und Trichophyton ment. var. interdig.; 1 mal wuchs Candida parapsilosis allein, die Nagelinfektion heilte auf Griseofulvin-Medikation jedoch ab, so dass auch hier eine Fadenpilz-Infektion vorgelegen haben muss, die kulturell nicht erfasst werden konnte).

Der Erregerwechsel bei den Recidiverkrankungen zeigt deutlich, dass hier eine Neuinfektion erfolgt sein muss. Ein Vergleich der Häufigkeit des Hefewachstums bei den soeben erwähnten Neu- bzw. Reininfektionen mit der Häufigkeit der in Tabelle 2 aufgeführten Kulturergebnisse hefeähnlicher

Organismen zeigt, dass primär weniger Hefebesiedlung von Nagelkeratin erfasst werden konnte, als dies bei den Reinfektionen der Fall war. Wenn die kleinen Fallzahlen auch keine weitergehende Diskussion dieses Umstandes erlauben, so sei an dieser Stelle aber doch darauf hingewiesen, dass von verschiedenen Autoren (so z. B. POLEMANN, MEINHOF) eine Stimulierung des Sprosspilzwachstums durch Griseofulvin diskutiert worden ist. - Allerdings sind die epidemiologischen Verhältnisse bei der Sprosspilzinfektion noch weitgehend ungeklärt. Die sehr unterschiedliche geographische Verteilung offenbarer Sprosspilzinfektionen der Nägel (Süddeutschland etwa 1 - 2% z. B, ADAM, Norddeutschland bis zu 30% HOPF) sowie die doch wohl nur fakultative Pathogenität von Mikroorganismen der Candida-Gruppe stehen bisher einer genauen Aufklärung dieser Frage im Wege.

Die Frage, ob bei kulturellem Nachweis des gleichen Erregers eine wiederholt auftretende Pilzinfektion als Recidiv oder als eine Reininfektion anzusehen ist, lässt sich im Einzelfalle niemals mit Sicherheit und bei keiner Fadenpilzinfektion entscheiden, da einerseits auch bei klinischer Abheilung eines Krankheitsbildes Erreger in der Haut noch nachgewiesen werden können (MEMMESHEIMER), andererseits aber stets damit gerechnet werden muss, dass sich in der Umgebung des Kranken sporenverseuchte Gegenstände des täglichen Lebens finden. Und schliesslich kann man die Disposition des Patienten für das Angehen einer Pilzinfektion als ausschlaggebend ansehen, wie dies häufig geschieht (vgl. z. B. ADAM), denn der rückfällige Kranke hat ja schon gezeigt, dass er diese Disposition besitzt.

Dazu kommt bei den Onychomykosen, dass ihr Infektionsmodus heute noch nicht restlos geklärt erscheint. In der Mehrzahl der Fälle lässt sich zwar eine anderweitige Fadenpilzmykose - insbesondere eine Erosio interdigitalis - nachweisen, und dieser Umstand hat dazu geführt, dass heute weitgehend eine Infektion des Nagels durch Kratzen an pilzerkrankter Haut angenommen wird. Dazu passt auch die klinische Beobachtung, dass sich eine primäre (nicht nach Griseofulvin-Behandlung als Recidiv bemerkbar machende) Onychomykose gewöhnlich vom

freien Rand des Nagels aus entwickelt. Andererseits aber lässt es die so weite Verbreitung der Interdigitalmykose (Übers. bei GÖTZ) bei der doch relativen Seltenheit von Onychomykosen als wenig wahrscheinlich ansehen, dass der massgebliche Faktor für den Befall des Nagelkeratins allein in einer gleichzeitig gegebenen Hautinfektion - wenn auch mit dem nämlichen Erreger - zu suchen ist. Es scheinen vielmehr Mikrotraumen beim Angehen der Infektion am Nagel eine entscheidende Rolle zu spielen. Nach Infektionsversuchen an freiwilligen Strafgefangenen in Amerika und einem Selbstversuch von GÖTZ führt erst die Schaffung mykosialogischer Zustände zum Angehen der Infektion, was seine Erklärung darin finden könnte, dass durch die entstehende Entzündung ein vermehrtes Angebot von für die Dermatophyten verwertbaren Nährstoffen gegeben ist.

Derartige Beobachtungen sind im übrigen nicht auf die Pilzinfektionen der Haut beschränkt, es sei hier einleitend an die schon Jahrzehnte zurückliegenden experimentellen Untersuchungen von LEWANDOWSKY erinnert, der ein Angehen von Staphylokokkeninfektion im Tierversuch erst dann ermöglichen konnte, wenn gleichzeitig eine Zirkulationsstörung in dem betreffenden Hautareal hervorgerufen wurde.

Aus dieser Arbeit angestellten Beobachtungen lässt sich hinsichtlich der Bedeutung des Traumas für den Behandlungserfolg an Onychomykosen mit Griseofulvin bzw. Trichophytin einen partiellen Misserfolg ableiten, dass wohl auch innerhalb des Gebietes eines einzelnen Nagels unterschiedliche günstige Bedingungen für das Persistieren einer Infektion unter der Griseofulvin-Therapie bestehen müssen. Auffallend häufig wurde nämlich beobachtet, dass die mittleren Anteile eines Finger- oder Zehennagels während der Griseofulvin-Behandlung klinisch gesund, d. h. offensichtlich pilzfrei, nachwuchsen, während die seitlichen Anteile des gleichen Nagels noch über längere Zeit einen klinisch, mikroskopisch und kulturell nachweisbaren Pilzbefall aufwiesen.

Durch Aufschlüsselung des Krankengutes an Onychozykosen wurde versucht, Anhaltspunkte über eine altersmässige Verteilung dieser Erkrankten zu gewinnen, zumal im vorangehenden Schrifttum (z. B. GÖTZ, E. LANGER, GRIMMER u. H. LANGE*) eine Häufung dieser Erkrankung im 4. und 5. Lebensjahrzehnt

festgestellt wurde (vgl. Tabelle 10).

Altersverteilung bei Onychomykosekranken

	13-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	75 Jahre
weibl.	5	19	18	6	5	2	1
männl.	1	3	7	2	1	1	-
Summe	6	22	25	8	6	3	1

Tabelle 10

Wie die Tabelle zeigt, lag die grösste Häufung an den in unserem Krankengut beobachteten Onychomykosen zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr, und zwar sowohl bei Männern als auch bei Frauen, also wenigstens um ein Dezenium früher als von den zitierten Autoren angegeben.
Auffallend ist das eindeutige Überwiegen des weiblichen Geschlechtes unter den behandelten Onychomykosekranken, eine Beobachtung, die übrigens auch von anderer Seite gemacht wurde. Man könnte daraus die Bedeutung einer Durchblutungsstörung der Extremitäten als pathogenetischen Faktor für das Zustandekommen einer Nagelpilzinfektion ableiten, da ja gerade im jüngeren Lebensalter die Durchblutungsstörungen der Akren das weibliche Geschlecht sehr viel häufiger betreffen als das männliche (vgl. z. B. SCHNEIDER). Andererseits aber kann im vorliegenden Krankengut das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes auch dadurch bedingt sein, dass eine Onychomykose der Zehennägel von Frauen, da kosmetisch störend, häufiger als behandlungsbedürftig angesehen wird, als von männlichen Kranken. Insbesondere bei der ländlichen Bevölkerung konnte nicht selten beobachtet werden, dass eine als Nebenbefund festgestellte Pilzinfektion der Nägel als nicht störend empfunden wurde. Einen gewissen Hinweis in dieser Richtung gibt auch die Aufschlüsselung des Materials an Onychomykosepatienten hinsichtlich der Berufsverteilung, die in Tabelle 11 dargestellt ist.

Berufsverteilung bei Onychomykosekranken

weibl.	Hausfrau	13
	kaufm. Angestellte	12
	Studentin - Lehrerin	6
	Arbeiterin	6
	zahnärztl. Helferin - Krankenschwester	5
	Stenotypistin - Sekretärin	4
	Chemotechnikerin - techn. Zeichnerin	4
	Pförtnerin - Telefonistin	2
	Haustochter - Schülerin	2
	Fürsorgerin	1
	Dekorateurin	1
	Rentnerin	1
männl.	Handwerker	4
	Techniker - techn. Zeichner	3
	kaufm. Angestellter	2
	Kraftfahrer - Hilfsarbeiter	2
	Zahntechniker	1
	Regierungsoberinspektor	1
	Korrektor	1
	Student	1

Tabelle 11

Es zeigt sich hier, wenn die mehr indifferente Berufsgruppe der "Hausfrauen" ausser Betracht bleibt, dass bei den weiblichen sowie bei den männlichen Berufen eine Behandlung von Kranken mit land- oder forstwirtschaftlicher Tätigkeit fehlt, während die Durchmusterung der poliklinischen Unterlagen eines Jahrganges durchaus nicht die Feststellung erlaubt, dass die genannten Berufsgruppen von Onychomykosen regelmässig frei bleiben.

2. TIEFE TRICHOPHYTIE

Die zweitgrösste Gruppe des dieser Arbeit zugrundeliegenden Krankengutes, wurde durch Patienten mit tiefer Trichophytie gebildet. -
Die Aufschlüsselung der Daten der Einzelfälle nach Sitz, Erreger, Erkrankungsdauer vor der Behandlung und die Behandlungsdauer sowie die zur klinischen, mikroskopisch bzw. kulturell kontrollierten Abheilung benötigte Griseofulvinmenge ist in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.
Es wurden 16 Kranke (15 männlich, 1 weiblich) wegen einer tiefen Trichophytie mit Griseofulvin behandelt.

Sitz der krankhaften Veränderungen	Summe	männl.	weibl.
Bartbereich	6	6	
Unterarm	5	5	
Hals	2	2	
Hinterkopf	3	2	1
Augenlid	1		1
Handrücken	1	1	

Tabelle 12

An Erregern wurden gefunden	Summe	männl.	weibl.
Trichophyton mentagr. var. gypseum	13	12	1
Trichophyton tonsurans	2	2	
steril	1	1	

Tabelle 13

	Dauer der Erkrankung vor Behandlung			
	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen
männl.	1	4	2	8
weibl.				1
Summe	1	4	2	9

Tabelle 14

Behandlungsdauer

	20–25 Tage	30–40 Tage	45–60 Tage
männl.	4	6	5
weibl.			1
Summe	4	6	6

Tabelle 15

Menge Griseofulvin in g

	21–25 g	40–50 g	62,5–75 g
männl.	6	5	4
weibl.		1	
Summe	6	6	4

Tabelle 16

Es zeigte sich, dass die Erkrankungen im Kopfbereich stark überwogen und dass im Gegensatz zu der im älteren Schrifttum beschriebenen üppigen Pilzflora nur 2 Trichophytonarten nachgewiesen werden konnten.
Eine wesentliche Verkürzung der Krankheitsdauer hat sich auch durch die Griseofulvin-Behandlung nicht erreichen lassen, jedoch weisen die einzelnen Fallberichte aus, dass die rasch eintretende subjektive und objektive Besserung des Krankheitsbildes den entscheidenden und schon daraus allein die Griseofulvin-Behandlung dieser Erkrankung voll rechtfertigenden Unterschied zu der früher geübten externen und "allgemein umstimmenden" Behandlung ausmacht.

Bemerkenswert erscheint, dass in keinem Falle des vorliegenden Materials ein Recidiv beobachtet wurde. Obwohl ja, wie schon in der ersten deutschen Mitteilung von ADAM über die Griseofulvin-Behandlung ausgeführt wurde, der subjektive wie objektive Rückgang der Beschwerden bei der Griseofulvin-Therapie um so auffälliger ist, je akuter die Erkrankung verläuft und je mehr Beziehung zum Gefässsystem sie aufweist,

andererseits aber in der älteren Literatur der Spontanrückgang von tiefen Trichophytien stets in direktem Zusammenhang zwischen Inflammation und Akuität des Prozesses gesehen wurde. Die Alters- und Berufsverteilung der an tiefer Trichophytie Erkrankten ist aus den beiden folgenden Tabellen 17 und 18 zu ersehen.

Altersverteilung

	5-8	14-20	21-30	31-40	42	60	70
männl.	2		6	4	1	1	1
weibl.		1					
Summe	2	1	6	4	1	1	1

Tabelle 17

Berufsverteilung

	männl.	weibl.
Landwirte	9	
Schäfer	1	
Melker	1	
Kinder	2	1
Hilfsarbeiter	1	
Schuhmacher	1	

Tabelle 18

Die Aufschlüsselung der Altersverteilung bringt dieselben Ergebnisse, wie sie im bisherigen Schrifttum dargestellt wurde.

Die Berufsverteilung zeigt, dass überwiegend Angehörige der landwirtschaftlichen Berufe erkrankt waren.

3. FOLLIKULÄRE TRICHOPHYTIE DER UNTERSCHENKEL

Eine Erkrankung, die seit der Erstbeschreibung durch WILSON im Jahre 1952 in der Dermatologie zunehmende Beobachtung gefunden und gleichzeitig den therapeutischen Bemühungen erheblichen Widerstand entgegengesetzt hat, ist die follikuläre Trichophytie der Unterschenkel. In dem hier zur Auswertung gelangten Krankengut sind 10 Fälle dieser Mykose enthalten, die hier bisher nur bei Frauen beobachtet wurde.

Sitz der Erkrankung war 6-mal ein Unterschenkel und 4-mal beide Unterschenkel.
CREMER hat 1953 auf die Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens von follikulärer Trichophytie und Perniosis bzw. ausgeprägter suprafollikulärer Hyperkeratose hingewiesen. Diese Beobachtung hat sich in dem hier zugrundeliegenden Material bestätigt.

Hinsichtlich des Infektionsmodus, den FEGELER in Zusammenhang mit Mikrotraumen sieht, ist aus dem vorliegenden Material hervorzuheben, dass eine follikuläre Trichophytie erstmals beim zweiten Recidiv einer Onychomykose aufgetreten war, wobei von beiden Krankheitsherden der nämliche Erreger gezüchtet werden konnte. Dieser Befund legt die Möglichkeit einer Autoinokulation nahe, wie sie vorangehend in umgekehrter Richtung für die Onychomykosen diskutiert worden ist. Die Berufsverteilung innerhalb des Krankengutes ist aus Tabelle 19 ersichtlich und erlaubt keine weitergehenden Aussagen. Die aus der Tabelle 20 hervorgehende Altersverteilung der Kranken weicht insofern von den im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen ab, als die Erkrankung von anderen Autoren (z.B. FEGELER) häufiger im jüngeren Lebensalter der Kranken gesehen wurde.

Berufsverteilung	
Hausfrauen	5
kaufm. Angestellte	3
Studentin	1
Hilfsarbeiterin	1

Tabelle 19

Altersverteilung		
19-20	21-30	31-40
2	5	3

Tabelle 20

In jedem Falle wurde die Diagnose durch den kulturellen Erregernachweis gesichert, es fand sich dabei 7-mal Trichophyton mentagr. var. interdig., 2-mal Trichophyton rubrum und 1-mal Trichophyton mentagr. var. gypseum und bei einem sog. Recidiv 1-mal Trichophyton tonsurans.
Die vor der Behandlung gelegene Erkrankungsdauer schwankte in weiten Grenzen; sie betrug in einem Falle einen Monat, in 3 Fällen 4-5 Jahre, während 6 Patienten eine vorherige Erkrankungsdauer von 1-3 Jahren angaben.

Die Griseofulvin-Therapie, sowohl als tägliche Behandlung als auch als Intervall-Therapie (vgl. Seite 7) vorgenommen, führte in 3 Fällen innerhalb eines Monats, 8-mal innerhalb von 2 Monaten und 2-mal im Verlaufe von 4 Monaten zur klinischen Heilung, wobei 4-mal zwischen 25 bis 37,0 g und 9-mal je 50 g Griseofulvin als Gesamtmenge benötigt wurden.

Die Behandlungsdauer scheint im Hinblick auf die sonst angegebene Hartnäckigkeit des Leidens (z.B. KRÜGER) kurz. Allerdings ist auch bei insgesamt 5 Kranken ein Recidiv der Mykose aufgetreten, wobei 1-mal 2 Rückfälle und 1-mal 4 Recidive bei der gleichen Patientin beobachtet wurden. - Vermutlich ist wenigstens in einem Teil der Fälle die Griseofulvin-Behandlung nicht lange genug fortgesetzt worden, was auch der frühe Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung in einigen Fällen wahrscheinlich macht, wie Tabelle 21 zeigt.

Zeitliches Auftreten der Recidive		
2-8 Wochen	6 Monate	12 Monate
5	3	1

Tabelle 21

Es kann wohl unterstellt werden, dass es sich bei den 4 im Zeitraum von 2-8 Wochen manifestierten Recidiven um eine Erkrankung handelt, die nicht genügend lange mit Griseofulvin und / oder nicht gleichzeitig extern behandelt wurde, während die 4 nach Halbjahres- bzw. Jahresfrist entstandenen sog. Rückfälle die Möglichkeit einer Neuansteckung durchaus offen lassen, dies um so mehr, als gerade bei der follikulären Trichophytie dem Terrainfaktor (GOTTRON) besondere dispositionelle Bedeutung zukommt.

Wie sehr man aber auch bei einem kurzen Intervall zwischen Abheilung einer follikulären Trichophytie und dem Wiederauftreten der klinischen Erscheinungen einer Täuschung hinsichtlich der Annahme eines Recidivs unterliegen kann, zeigt der hier beobachtete Fall einer 42-jährigen Patientin, die 4 Wochen nach Abheilen des 3. "Rückfalles" einer follikulären Mykose beider Unterschenkel wieder mit klinischen Erscheinungen zur Beobachtung kam. Eine neuerliche kulturelle Untersuchung der verursachenden Erreger ergab den Nachweis von Trichophyton tonsurans, während vorher Trichophyton rubrum vorgelegen hatte. In der kurzen Zeit von 4 Wochen war also eine Neuinfektion der Kranken mit einem nachweisbar anderem Erreger erfolgt - ein Umstand, der die Disposition solcher Kranker für eine follikuläre Mykose nachdrücklich unterstreicht. Bei der Häufigkeit des Vorkommens von Trichophyton mentagrophytes und des Trichophyton rubrum in unserer Gegend kann selbstverständlich für den Einzelfall, in dem beispielsweise bei Infektion und klinischem Recidiv dieser Erreger gezüchtet wurde, niemals ausgeschlossen werden, dass nicht doch eine Neuansteckung erfolgt ist.

4. OBERFLÄCHLICHE TRICHOPHYTIE

In der Berichtszeit wurden wegen einer oberflächlichen Trichophytie 15 Patienten (10 weiblich, 5 männlich) mit Griseofulvin behandelt. Es handelte sich hauptsächlich um Herpes tonsurans-Formen, in einigen Fällen waren mehrere Herde gleichzeitig nachweisbar. Über die jeweilige Lokalisation gibt Tabelle 22 Auskunft.

Lokalisation der oberflächlichen Trichophytieherde

Sitz	Summe	weibl.	männl.
Handrücken	5	4	1
Hohlhand	1	1	
Unterarm	4	2	2
Hals	1		1
behaarter Kopf	1	1	
Oberschenkel	1	1	
Unterschenkel	1		1
Fuss	2	2	

Tabelle 22

Berufsverteilung

weiblich		männlich	
Stenotypistin	1	Landwirt	1
Näherin	1	Student	1
Hausfrau	5	Rentner	1
Arbeiterin	2	Schüler	2
Schülerin	1		

Tabelle 23

Altersverteilung

	8-10 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	42 Jahre	60 Jahre	66 Jahre
weibl.	1	2	4	1	1	1
männl.	2	2	1			
Summe	3	4	5	1	1	1

Tabelle 24

Die vorstehende Tabelle (22) zeigt, dass 2/3 der Fälle von Fadenpilz-Infektionen an Händen und Unterarmen gebildet wurden. Diese Feststellung bestätigt aber nur die Tatsache, dass die oberen Extremitäten besonders infektionsgefährdet sind, ein Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit lässt sich in dem vorliegenden Krankengut nicht erkennen (vgl. Tabelle 23), wie sich auch aus der Altersverteilung der Infektionen (Tabelle 24) Besonderheiten nicht ergeben. Bemerkenswert erscheint jedoch, dass - in der allerdings kleinen Fallzahl - drei Viertel der Erkrankungen innerhalb der ersten 4 Dezennien der Patienten liegen, während bei den Pyodermien, wie aus einer Dissertation der Tübinger Hautklinik von BÜHLER hervorgeht, eine statistisch signifikante Häufung der Kokkenhautinfektionen bis zum 20. Lebensjahr gegeben ist.

Ergebnisse der kulturellen Untersuchung

	Summe	weibl.	männl.
Trichophyton mentagr. var. gyps.	5	3	2
Trichophyton mentagr. var. int.	3	2	1
Trichophyton rubrum	1	1	
Trichophyton tonsurans	2	1	1
Schimmel	2	2	
steril	1		1
positiver mikroskop. Pilznachweis keine Kultur	1	1	

Tabelle 25

Die kulturell nachgewiesenen Erreger sind in der Tabelle 25 zusammengestellt. Es zeigt sich dabei eine wesentlich grössere Variationsbreite der Fadenpilze als bei den tiefen Trichophytien, die in dem zugrundeliegenden Krankengut überwiegend durch Trichophyton mentagrophytes var. gypseum hervorgerufen waren. In 3 Fällen konnten pathogene Pilze nicht gefunden werden. In einem Falle, der ein 10-jähriges Mädchen betraf, wurde die Behandlung eines Herpes tonsurans des Unterarmes nach dem klinischen Bild und einem mikroskopischen Erregernachweis eingeleitet. In 2 Fällen waren sämtliche Kulturplatten mit einem schnell wachsenden, Cycloheximid-resistenten Schimmel überwuchert, so dass ein Fadenpilznachweis nicht erwartet werden konnte; hier wurde die Diagnose ex juvantibus bestätigt, ebenso wie in einem 4. Fall ohne kulturellen Dermatophyten-Nachweis, in dem sämtliche Nährböden steril geblieben waren.

Die anamnestischen Angaben über die Dauer der Erkrankung, wiesen Zeiten von 1 Woche bis zu 5 Jahren aus. Siehe Tabelle 26.

Dauer der Erkrankung vor Behandlung

	1-4 Wochen	3-6 Monate	1-5 Jahre
weibl.	3	2	5
männl.	3	2	
Summe	6	4	5

Tabelle 26

Die oberflächlichen Trichophytien sprachen gut auf Griseofulvin-Medikation an. Nach 2-monatiger Behandlung waren sie bis auf einen Fall abgeheilt, der um einen Monat länger der Behandlung bedurfte.

Dauer der Behandlung (einschliessl. der Recidive)

	3 Wochen	1 Monat	2 Monate	3 Monate
weibl.	1	6	4	1
männl.		1	4	
Summe	1	7	8	1

Tabelle 27

Diese Behandlungsresultate wurden, wie aus Tabelle 28 hervorgeht, mit Griseofulvin-Mengen zwischen 12 und 75 g Griseofulvin erzielt, wobei ergänzend zu bemerken ist, dass die in der 3. Spalte aufgeführten Dosen zwischen 50 und 75 g aus der Zeit stammen, in der das Griseofulvin täglich und im Verhältnis zum Körpergewicht verabreicht wurde.

Menge Griseofulvin in g

	12-20 g	30-45 g	50-75 g
weibl.	4	5	3
männl.	2		3
Summe	6	5	6

Tabelle 28

5 Patienten wurden klinisch behandelt, es wurden dabei regelmässig zusätzlich verschiedene Antimycotica angewandt.

In 2 Fällen wurde nach ca. 1 Monat ein Recidiv beobachtet, das wiederum mit Griseofulvin behandelt wurde, in einem Fall trat nach klinischer, mikroskopisch und kulturell nicht kontrollierter Abheilung des Recidivs ein neuerlicher Rückfall nach wenigen Wochen ein.

5. MIKROSPORIE

Von 1959 bis 1962 wurde ein Fall von Mikrosporie, hervorgerufen durch Mikrosporum canis, bei einem 11 Jahre alten Schüler am linken Unterarm gesehen. Die Erkrankung bestand schon etwa ein Jahr. Als Infektionsquelle wurde der Hund der Familie ermittelt. Die Behandlung wurde ambulant allein mit Griseofulvin durchgeführt. Sie dauerte 2 Monate und führte zu völliger Abheilung. Es wurden 33 g Griseofulvin genommen. Ein Recidiv trat nicht auf.

6. SOGENANNTE EPIDERMOPHYTIEN

Die Epidermophytien zeigen in ihrem klinischen Bild und in ihrer Lokalisation Besonderheiten, die die Abtrennung von den übrigen oberflächlichen Pilzinfektionen durchaus rechtfertigt. Leider ist im deutschen Schrifttum die Nomenklatur nicht einheitlich. Dies hat seinen Grund vor allem darin, dass man früher der Auffassung war, dass die Erreger der Epidermophytie (vor allem Epidermophyton interdigitale KAUFMANN - WOLF; Epidermophyton rubrum (Castellani) und Epidermophyton floccosum) sich ausschliesslich auf die Infektion der Epidermis beschränkten. Es hat sich aber dann später gezeigt, dass Epidermophyton interdigitale und Epidermophyton rubrum auch Haare befallen können; man zählt sie deshalb jetzt zu den Trichophyten. Bei dem Epidermophyton floccosum ist bisher kein Haarbefall nachgewiesen worden. Da aber mit dem Begriff Epidermophytie praktisch ein bestimmter Erreger praejudiziert wird, schlägt GÖTZ vor, eine "neutrale Krankheitsbezeichnung", nämlich "Tinea" statt "Epidermophytie" einzuführen. Dieser Begriff wird bisher vor allem im ausländischen Schrifttum benützt.
Gegen der Gebrauch dieses Begriffes lässt sich vor allem einwenden, dass er eine gewisse Verwischung klinisch voneinander abgrenzbarer Krankheitsbilder mit sich bringt, wenn er auch andererseits geeignet sein dürfte, Nomenklaturschwierigkeiten zu beseitigen, die sich aus der Übernahme historischer Begriffe der alten Dermato-Mykologie ergeben können. Es wird deshalb im folgenden jeweils die "klassische",

d. h. historisch begründete Krankheitsbezeichnung neben der modernen Nomenklatur aufgeführt, die in der kürzlich erschienenen grossen monographischen Darstellung der Fadenpilzerkrankungen von GÖTZ (Erg. Band zum Handbuch Jadassohn, Bd. IV/3) durchgehend gebraucht wird.

Wegen einer Epidermophytie (Tinea manus et pedis) wurden 11 Patienten (6 weiblich, 5 männlich) mit Griseofulvin behandelt, die z. T. gleichzeitig auch andere Lokalisationen oberflächlicher Mykosen aufwiesen. Diese sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Sitz der Veränderungen

	Summe	weiblich	männlich
Zehenzwischenräume	8	5	3
Fusssohle	2	1	1
Fussrücken	6	2	4
Handteller	3	2	1
Hals	1		1

Tabelle 29

Die bei diesen Hautaffektionen nachgewiesenen Krankheitserreger sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Krankheitserreger

Erreger	Summe	weiblich	männlich
Trichophyton mentagr. var. interdig.	4	2	2
Trichophyton mentagr. var. gypseum	4	2	2
Trichophyton mentagr. var. interdig. + Candida albicans	1	1	

Tabelle 30

Auffällig ist, dass Epidermophyton floccosum in keinem

Falle kultiviert wurde. *) In einem Falle wurde die interdigitale Varietät des Trichophyton mentagrophytes zusammen mit Candida albicans kultiviert. Da, wie die Untersuchungen von SCHIRREN und RIETH zeigen, dieser Sprosspilz mit die Oberhaut des Menschen befallen kann, andererseits Candida albicans aber auch auf gesunder Haut, wenn auch seltener als auf Schleimhäuten, vorkommt, muss die Frage einer endgültigen ätiologischen Abklärung vorläufig offen bleiben.

Die Erkrankungsdauer vor der Behandlung schwankt in grossen Grenzen von ca. 3 Wochen bis zu 10 Jahren.

Erkrankungsdauer vor Behandlung

3-6 Wochen	6 Monate bis 1 Jahr	2-3 Jahre	10 Jahre
2	3	1	-
1	1	2	1
3	4	3	1

Tabelle 31

Die Indikation zur Griseofulvin-Behandlung bei diesen Patienten wurde dadurch gestellt, dass die Hauterscheinungen sich durch die lokale Behandlung mit Antimycotica nicht beherrschen liessen. (von ADAM als absolute Indikation bezeichnet). Bei allen Erkrankungen wurden die Erreger kulturell gesichert. Gerade bei Epidermophytien der Füsse, die primär durch Dermatomyceten hervorgerufen wurden, gewinnen nicht selten die Bakterien gegenüber den Pilzen die Oberhand, was meist mit einer grösseren Akuität des Prozesses einhergeht (FEGELER). Dieses Stadium der Epidermophytie spricht natürlich nicht mehr auf die Griseofulvin-Therapie an.

*) Kurz nach Abschluss der Berichtszeit wurden im Mycologischen Laboratorium der Klinik 2 Kulturen mit Epidermophyton floccosum gezüchtet; im ganzen stellt aber dieser Dermatophyt hier eine Seltenheit dar.

Die Behandlung dauerte zwischen 3 Wochen und 8 Monaten. Die einzelnen Behandlungszeiten sind aus der Tabelle 32 ersichtlich.

	Behandlungsdauer			
	3 Wochen	1 Monat	3 Monate	6-8 Monate
weibl.	-	1	3	2
männl.	2	-	3	-
Summe	2	1	6	2

Tabelle 32

Entsprechend der sehr unterschiedlichen Behandlungsdauer wurden sehr unterschiedliche Mengen von Griseofulvin, zwischen 12,5 bis 125 g, benötigt. Die hohen Gesamtdosen stammen, wie bei den anderen Tabellen, aus der Zeit vor der Intervall-Behandlung, als Griseofulvin noch nach dem Körpergewicht berechnet wurde.

	Menge Griseofulvin in g		
	12,5-25	50-75	100-125
weibl.	2	2	2
männl.	2	2	1
Summe	4	4	3

Tabelle 33

Bei 2 Patienten zeigte sich ein schlechtes Ansprechen der Griseofulvin-Therapie. Anfangs wurden die Epidermophytien nur mit dem oralen Antimycoticum behandelt. Es erwies sic aber als notwendig, eine konsequente Lokaltherapie zusätzlich durchzuführen.
Nach 9 Monaten wurde ein Recidiv im Bereich der früher er krankten Hautstelle beobachtet. - Bei der Diskussion über die Therapie der Tinea pedis müssen aber hier die bei der

Onychomykose-Behandlung mit Griseofulvin gemachten Erfahrungen berücksichtigt werden (vgl. Seite 15). Bei der Griseofulvin-Behandlung der Nagelpilzinfektionen fiel nämlich auf, dass bei 11 Patienten die gleichzeitig bestehende Tinea pedis, insbesondere der Interdigitalbefall, unter der alleinigen oralen antimycotischen Behandlung nicht abheilte.

Die Recidivgefahr bei der Tinea pedis ist besonders gross. Sie wird durch verschiedene, teils bekannte (z. B. sowohl Terrainbedingungen als auch unzweckmässige Fussbekleidung), teils durch unbekannte Faktoren (individuelle Empfindlichkeit) begünstigt. - Es kommt hinzu, dass pathogene Pilze auch auf scheinbar gesunder Haut gefunden werden. So fand SCHRAMEK 1916 in weiterer Umgebung von Epidermophytieherden mikroskopisch und kulturell gesicherte Pilzerreger (KAUFMANN - WOLF) auf der nicht erkrankten Haut.

Ferner bleiben Dermatophyten auch in klinisch abgeheilten Herden lange Zeit nachweisbar und virulent. Sie führen dann zum Recidiv, sobald für die Erreger günstigere Bedingungen auftreten. MEMMESHEIMER konnte in histologischen Untersuchungen in klinisch abgeheilten Epidermophytieherden die Erreger nachweisen.

Hinzu kommt, dass das Eindringen des Griseofulvins in das Keratin des Deckepithels vor allem bis in die obersten Schichten lange Zeit in Anspruch nimmt. ROTH jr. und BLANK untersuchten durch schichtweises Abreissen der oberen Hautschichten mit einem Klebefilm (Strippingmethode) die Hornschicht in verschiedenen Tiefen auf die Anwesenheit von Griseofulvin. Auf die jeweiligen Oberflächen wurden Makroconidien von Mikrosporum gypseum gebracht und so Griseofulvin durch eine Wachstumshemmung nachgewiesen. Sie fanden im Durchschnitt nach 62 Stunden der Griseofulvin-Einnahme in der untersten Hornschicht in der Höhe des Stratum lucidums einen deutlichen Griseofulvineffekt. Nach etwa im Durchschnitt 9,5 Tagen waren nur 25 % der gesamten Hornschicht von unten her von Griseofulvin durchdrungen. An der Oberfläche dagegen war eine Wachstumshemmung der Makroconidien im Durchschnitt nach 33,2 Tagen oft nur unsicher

nachweisbar. - Daraus ist zu ersehen, dass schon nach 2-3 Tagen in der Tiefe der Hornschicht Griseofulvin wirksam wird. An der Oberfläche der Hornschicht jedoch ist die Wirkung des Griseofulvins unsicher. Só ist es erklärlich, dass die Epdermophytien der alleinigen oralen Griseofulvin-Behandlung schlechter zugänglich sind. Unter den Epidermophytien spricht nach den in der Universitäts-Hautklinik Tübingen gemachten Erfahrungen die Tinea pedis wesentlich schlechter als z. B. die oberflächliche Rumpfhautmykose auf die alleinige orale Therapie an. Es empfiehlt sich deshalb stets, eine konsequente Lokalbehandlung zur Unterstützung durchzuführen.
Die Altersverteilung der an Epidermophytien Erkrankten zeigt sich in der Tabelle 34.

Altersverteilung

	11-20 Jahre	21-30 Jahre	40 Jahre	46 Jahre	62 Jahre
weibl.	2	2	1	-	-
männl.	2	2	-	1	1
Summe	4	4	1	1	1

Tabelle 34

Auffällig bei der Aufschlüsselung der Altersverteilung ist vor allem, dass 4 Patienten im Alter zwischen 11 und 20 Jahren standen.
Die Berufe der Erkrankten sind aus der Tabelle 35 ersichtlich, ergeben aber keine besonderen Anhaltspunkte.

Berufsverteilung

weiblich		männlich	
Krankenschwester	2	Feinmechaniker	1
Angestellte	2	Kriminalmeister	1
Arbeiterin	2	Student	1
		Schüler	2

Tabelle 35

7. EKZEMA MARGINATUM

Eine Tinea inguinalis (Ekzema marginatum) gab bei 11 Patienten (9 männlich, 2 weiblich) Veranlassung zur Griseofulvin-Therapie. Neben der typischen Lokalisation in der Perigenitalgegend wurden gleichzeitig folgende andere Lokalisationen einer Pilzinfektion gesehen.

Lokalisation von Pilzinfektionsherden

Sitz	Summe	weiblich	männlich
Intercrualgegend	11	2	9
Mons pubis	3	2	1
Perianalgegend	3	-	3
Gesässgegend	2	-	2
Achselhöhlen	1	-	1
Handrücken	1	-	1

Tabelle 36

Bei den gezüchteten Erregern überwog deutlich Trichophyton mentagrophytes. In einem Falle begnügte man sich mit einem positiven mikroskopischen Pilznachweis vor der Griseofulvin-Behandlung. Eine Kultur wurde hier nicht angelegt. Die nachgewiesenen Erreger sind in der Tabelle 37 aufgeführt.

Erreger

	Summe	weiblich	männlich
Trichophyton mentagr. var. interdig.	5	-	5
Trichophyton rubrum	4	1	3
Trichophyton mentagr. var. gypseum	1	-	1
positives Pilzpräparat keine Kultur	1	1	-

Tabelle 37

Wir hörten von den Patienten, dass bei ihnen die Krankheit

zwischen 3 Wochen und 24 Monaten bestand.

Dauer der Erkrankung vor Therapiebeginn

	3 Monate	6-12 Monate	18-24 Monate
männl.	2	6	1
weibl.	-	1	1
Summe	2	7	2

Tabelle 38

Die Tinea inguinalis sprach bis auf einen Fall sehr gut auf die Therapie mit Griseofulvin an. Bis auf eine Erkrankung waren alle Patienten nach 3 Monaten abgeheilt, diese nach 4 Monaten.
In der Tabelle 39, über die Dauer der Behandlungszeit, sind auch die Behandlungszeiten der Recidive enthalten.

Dauer der Therapie

	1 Monat	2-3 Monate	4 Monate
männl.	4	8	1
weibl.	-	2	-
Summe	4	10	1

Tabelle 39

Die Gesamtdosen, die benötigt wurden, sind aus der Tabelle 40 zu ersehen.

Griseofulvin in g

	25-30	45-50	60-70	100
männl.	4	7	1	1
weibl.	-	1	1	-
Summe	4	8	2	1

Tabelle 40

Recidive wurden in dem vorliegenden Material nur bei Männern beobachtet. Sie traten bei 4 Patienten auf. Bei einem Kranken wurden 2 Rückfälle gesehen. Die Recidive traten 2-6 Monate nach Absetzen der Griseofulvin-Behandlung ein (siehe Tabelle 41).

Zeitliches Verhalten der Recidive nach Absetzen der Griseofulvin-Behandlung

2 Monate	3 Monate	6 Monate
1	1	3

Tabelle 41

Die Kranken dieses Kollektivs waren zwischen 20 und 68 Jahre alt.

Altersverteilung

	20-30 Jahre	44-47 Jahre	57 Jahre	68 Jahre
männl.	5	2	1	1
weibl.	1	-	1	-
Summe	6	2	2	1

Tabelle 42

Sie hatten die unten aufgeführten Berufe.

Berufsverteilung

männlich		weiblich	
Studenten	3	Näherin	1
techn. Angestellte	2	Hausfrau	1
Handwerker	2		
Lehrer	1		
Hilfsarbeiter	1		

Tabelle 43

Aus Tabelle 42 und 43 lassen sich keine besonderen Rückschlüsse ziehen. Sie werden aber der Vollständigkeit halber aufgeführt.

8. HYPERKERATOTISCHE EPIDERMOPHYTIE DER HOHLHÄNDE

Da immer wieder betont wurde, dass hyperkeratotische Epidermophytien besonders therapiefraktär seien, wird eine gleichzeitig mit einer Onychomykose beobachtete hyperkeratotische Epidermophytie beider Hohlhände besonders besprochen.

Es handelte sich um eine 23 Jahre alte Studentin. Die Veränderungen an beiden Hohlhänden bestanden seit 2 Jahren.

Als Erreger fand sich Trichophyton rubrum (nach Angaben der Literatur (GÖTZ) neigt Trichophyton rubrum besonders zur Bildung hyperkeratotischer Formen der Epidermophytie). Die Behandlung dauerte 5 Monate. Es wurden insgesamt 75 g Griseofulvin eingenommen.
Die Veränderungen klangen völlig ohne zusätzliche antimykotische Behandlung ab. Es wurde kein Recidiv beobachtet.

Die Behandlungszeit kann im Vergleich mit den anderen Tinea-Infektionen nicht als besonders langdauernd bezeichnet werden. Dennoch empfiehlt es sich, insbesondere bei hyperkeratotischen Mykosen eine zusätzliche keratolytische und antimykotische Lokalbehandlung durchzuführen.

NEBENWIRKUNGEN DER GRISEOFULVIN-BEHANDLUNG

Wenn im Folgenden die Nebenwirkungen der Griseofulvin-Behandlung dargestellt werden sollen, soweit sie in dem der Arbeit zugrundeliegenden Krankengut beobachtet wurden, so muss vorausgeschickt werden, dass die Anwendungszeit des G. in der Therapie von Fadenpilzerkrankungen u. E. zu kurz ist, als dass ein endgültiger und vollständiger Überblick über alle durch das Arzneimittel hervorgerufenen Nebenwirkungen erwartet werden könnte. Nur sehr zahlreiche Beobachtungen an weitgehend kongruenten Fällen können den Zusammenhang zwischen einer Arzneimitteleinnahme schlechthin und einer unter dieser Therapie beobachteten Störung des Befindens eines Kranken wahrscheinlich machen. Da die klinische Symptomatik der Nebenerscheinungen gewöhnlich vieldeutig ist und andererseits häufig nicht nur ein, sondern mehrere Arzneimittel eingenommen werden, schliesslich auch anderweitige intercurrente Gesundheitsstörungen eine identische Symptomatik hervorrufen können, ist an wenigen Fällen ein Zusammenhang zwischen der Einnahme eines Arzneimittels und einer unter dieser Einnahme beobachteten Krankheitserscheinung überhaupt einmal mit Sicherheit festzustellen. Gerade dieser Umstand gibt allen Veranlassung, jede derartige Störung in Zusammenhang mit einer neuen Arzneimittel-Therapie sorgfältig festzuhalten, um dann durch Vergleich mit anderen Beobachtungen wenigstens eine gewisse Wahrscheinlichkeitsaussage über einen Zusammenhang zu erreichen. Dies gilt insbesondere für selten beobachtete Störungen dieser Art.

Es werden deshalb im folgenden nicht nur diejenigen Nebenwirkungen einer Griseofulvin-Behandlung aufgeführt, bei denen sich durch Vergleich mit dem bisher vorliegenden Schrifttum schon ein Zusammenhang mit der Griseofulvin-Einnahme als überwiegend wahrscheinlich, wenn nicht sicher gezeigt hat. Es werden vielmehr auch diejenigen Krankheitserscheinungen aufgeführt, die als die oben angegebenen einschränkenden Voraussetzungen allgemein einen Zusammenhang mit der Arzneimittel-Therapie gelten müssen.

Der Liste der im vorliegenden Krankengut beobachteten Nebenwirkungen der Griseofulvin-Behandlung sei allgemein vorangestellt:

Von den 126 mit Griseofulvin in der Berichtszeit behandelten Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts wurden unter der Behandlung Nebenerscheinungen von insgesamt 59 Kranken (davon 47 weiblich, 12 männlich) beobachtet. In 11 Fällen (10 weiblich, 1 männlich) wurde Griseofulvin abgesetzt, darunter 2-mal allerdings nicht wegen der Schwere der beobachteten Nebenwirkungen, sondern wegen interkurrierender anderer Erkrankungen; in einem Fall trat unter der Griseofulvin-Therapie eine Hepatitis, in einem anderen Fall eine Nephritis auf. Ohne dass ein Zusammenhang mit der Griseofulvin-Behandlung erkennbar gewesen wäre oder angenommen wurde, sei vermerkt, dass während der Griseofulvin-Behandlungszeit in einem Falle ein Herpes zoster, in einem zweiten Falle eine Pyelitis beobachtet wurde. Bei einer Kranken kam es unter der Griseofulvin-Therapie zu einem Recidiv einer Pleuritis exsudativa. Bei diesen 3 zuletzt aufgeführten Kranken wurde die Griseofulvin-Therapie nicht unterbrochen. Ein Patient mit einem Diabetes mellitus wurde im Laufe von 3 Monaten mit insgesamt 62,5 g Griseofulvin behandelt, ohne dass es zu klinisch feststellbaren Störungen gekommen wäre. 2 Patienten, die einige Zeit vor der sich als notwendig erweisenden Griseofulvin-Behandlung eine Hepatitis durchgemacht hatten, wurden für die erste Zeit der Behandlung klinisch aufgenommen; die Serumlabilitätsproben, Blutsenkung, Harnbefunde, wurden fortlaufend kontrolliert. Als sich hierdurch keine Störung im Gesamtzustand der Kranken feststellen liess, wurde die Behandlung - auch hier ohne weitere Störung - poliklinisch fortgeführt. Gerade in diesen Fällen erwiesen sich wegen der bestehenden Mykose verhältnismässig hohe Dosen von Griseofulvin als nötig: in einem Falle wurden im Laufe von 3 Monaten 75,0 g G. verabreicht, in einem zweiten Fall über 7 Monate 167,5 g G. und beim Recidiv während 13 Monaten 175 g G. gegeben. Bei beiden Kranken wurden - ausser subungualen Splitterblutungen an den Fingernägeln - keine Nebenwirkungen der Behandlung beobachtet.

Die oben erwähnte Kranke mit der Pleuritis exsudativa verstarb kurz vor Abschluss der Griseofulvin-Behandlung ausserhalb der Klinik an einer Lungenembolie. Es hatte bei ihr eine hochgradige Elephantiasis beider Beine nach recidivierenden Erysipelen und mehrfachen Thrombophlebitiden bestanden; bei der Sektion wurde allerdings eine frische Thrombophlebitis nicht gefunden.

Nebenwirkungen der Griseofulvin-Behandlung

	Summe	weibl.	männl.
Kopfschmerzen	26	22	4
Magenbeschwerden	16	14	2
Appetitstörungen	3	3	-
Übelkeit und Brechreiz	8	7	1
Erbrechen	1	1	-
subunguale Splitterblutung an Fingernägeln	15	11	4
Menses-Verschiebungen	6	6	-
diffuser Haarausfall	3	3	-
Nervosität	3	3	-
psychische Veränderungen und Depressionen	3	3	-
Störungen der Merkfähigkeit	2	2	-
Schlafstörungen	2	2	-
Unruhegefühle	2	2	-
Schwindelerscheinungen	1	-	1
Schweissausbruch u. Übelkeit am Tag d.G.Einnahme (Intervallbehandlung)	1	-	1
Herzdruck	1	-	1
Leuko-Depressionen	2	2	-
Gallenkolik	1	1	-
kalte Hände u. Füsse gebessert (Spontanangabe)	3	3	-
Alkoholintoleranz	2	-	2
Lichtempfindlichkeit	2	2	-
verzögertes Nagelwachstum über ca. 2 Mon. nach 150 g G.-Einnahme beginnend	1	1	-

Tabelle 44

Insgesamt und ganz allgemein lässt sich bei der Betrachtung der vorstehend aufgeführten Nebenwirkungen der Griseofulvin-Behandlung feststellen, dass sie in der überwiegenden Mehrzahl passager waren, d. h. also, dass sie unter Weitergabe der gleichen Dosis des Arzneimittels sich wieder verloren, auch ohne dass irgendwelche medikamentösen Gegenmassnahmen getroffen worden wären. Sehr häufig traten die am meisten beobachteten Nebenerscheinungen auch zu Beginn der Behandlung auf. Diese beiden Umstände des frühzeitigen Eintritts der Nebenwirkungen und insbesondere des Wiederabklingens unter der Fortführung der Therapie, lassen eine allergisch-hyperergische Entstehung der Nebenwirkungen als nicht diskutabel erscheinen, da ja bei der Annahme einer solchen Pathogenese mit einem ständigen Wiederauftreten und mindestens in einem Teil der Fälle mit einer fortlaufenden Verschlimmerung der Erscheinungen gerechnet werden müsste. Auch eine pharmakodynamische Entstehungsweise dieser Nebenwirkungs-Gruppe kann nicht angenommen werden, da die Nebenwirkungszeichen zum einen am Anfang der Behandlung sich bemerkbar machten, zum anderen sich aber eine Abhängigkeit von der Dosierung nicht ergeben hat. Es muss deshalb diese Nebenwirkungs-Gruppe als dysregulativ-allergisch im Sinne LETTERERs entstanden angesehen werden. Hierzu sind insbesondere die Kopfschmerzen zu rechnen, die zahlenmässig grösste Nebenwirkungs-Gruppe.

In eine zweite Gruppe von Nebenwirkungen lassen sich Erscheinungen einreihen, die darauf hindeuten, dass durch Griseofulvin eine gewisse, wenn auch unter Umständen vorübergehende, Kreislaufbeeinflussung erfolgt. Hierzu sind zu zählen die von ADAM zuerst beobachteten Splitterblutungen unter der Nagelplatte, ferner die uns von einigen Patientinnen gemachte Angabe, dass sich die Endglieder während der ersten Tage oder Wochen der Griseofulvin-Behandlung deutlich erwärmt hätten. Allerdings haben experimentelle Untersuchungen von ADAM an der Augenvorderkammer griseofulvinbehandelter Kaninchen keine Permeabilitätserhöhung ergeben. FEGELER u. FORCK fanden jedoch durch plethysmographische Untersuchungen eine deutliche Verbesserung der

Durchblutungsverhältnisse an den Fingerendgliedern unter der Griseofulvin-Therapie - was diese Autoren dazu veranlasste, das Antibioticum auch ausserhalb der Indikation von Pilzerkrankungen für die Behandlung von Durchblutungsstörungen, ferner z. B. der progressiven Sklerodermie, einzusetzen.

Einige unter der Griseofulvin-Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen legen die Annahme nahe, dass sie auf eine durch das Arzneimittel bedingte Alteration des Vegetativums zurückgehen. Hierzu sind insbesondere die Schlafstörungen zu rechnen, ferner Schwindelgefühl, Herzdrucksensationen ohne physikalischen Befund, Schweissausbrüche, Übelkeit, Unruhegefühle. Ein Teil dieser Nebenerscheinungen war so schwerwiegend, dass er die Absetzung der Therapie erzwang; der grössere Teil auch dieser Nebenwirkungs-Gruppe hatte aber passageren Charakter.

Ein Absetzen der Griseofulvin-Therapie erwies sich in einem Falle wegen der starken, als unerträglich geschilderten Kopfschmerzen eines männlichen Patienten als nötig. Zweimal erzwangen starke, krampfartige Magenbeschwerden die Unterbrechung der Behandlung, in einem Falle die Kombination von Kopfschmerzen, Übelkeit und Magenbeschwerden. In einem weiteren Falle wurden Appetitstörungen, Nervosität, Nachlassen der Merkfähigkeit und Magendruck angegeben, von einer Kranken Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, Depression und nervöse Reizbarkeit; schliesslich von einer Patientin sehr starke Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Unregelmässigwerden der Periode und Erbrechen. In diesem letztgenannten Falle ist bemerkenswert, dass der Brechreiz erst nach einer Gesamtdosis von annähernd 200 g Griseofulvin in Erscheinung trat; er sistierte nach Unterbrechung der Behandlung, trat aber nach neuer Griseofulvinzufuhr wieder auf. Im Gegensatz dazu wurden die beiden beobachteten Gedächtnisstörungen schon nach einer Behandlungszeit von 2-3 Wochen angegeben; auch sie waren jedoch so auffällig und hochgradig, dass sie eine Unterbrechung der Griseofulvin-Behandlung erzwangen.

Besonders wichtig erscheint der Hinweis, dass jede in dem zugrundeliegenden Krankengut beobachtete Nebenwirkung unmittelbar oder wenige Tage nach Absetzen der Therapie verschwand.

Einige Gesundheitsstörungen, die unter der Griseofulvin-Therapie in Erscheinung traten, müssen in ihrem Kausalzusammenhang mit der Behandlung (vorläufig) als fraglich bezeichnet werden. Hierzu gehören 2 Fälle von Urticaria, die sich bei weiblichen Kranken bemerkbar machten. Sie konnten in ihrer Genese nicht sicher geklärt werden, da es sich um poliklinische Kranke handelte, die neben Griseofulvin noch andere Medikamente, nämlich in einem Fall Supracillin-Injektionen, in einem anderen Fall Abführmittel erhalten hatten; Kopfschmerz-Tabletten wurden von beiden Kranken eingenommen. Bei beiden Patientinnen bestand die Urticaria nur wenige Tage, sie verschwand wieder, obwohl Griseofulvin weitergegeben wurde. Eine dritte, unter der Griseofulvin-Behandlung aufgetretene Urticaria, konnte abgeklärt werden. Die Patientin hatte zur selben Zeit ein von ihr bisher nicht gebrauchtes Abführmittel eingenommen, nach dessen Absetzen die Urticaria innerhalb weniger Tage abklang.

Bei einer Kranken trat 8 Tage nach Beginn der Griseofulvin-Therapie eine Erythema nodosum-artige Veränderung an einem distalen Unterschenkel auf. Die Kranke nahm gleichzeitig verschiedenartige Analgetica ein. Zu einer Probeexcision konnte sie sich nicht bereit erklären. Nach etwa 10 Tagen, während die Griseofulvin-Therapie weitergeführt wurde, bildete sich das fragliche Erythema nodosum zurück.

Bei einer anderen Patientin traten Durchfälle auf, nachdem sie über 3 Monate Griseofulvin in einer Gesamtdosis von 75 g eingenommen hatte. Die Durchfälle bestanden schon 14 Tage, als die Kranke die Poliklinik aufsuchte. Das Arzneimittel wurde abgesetzt und die Durchfälle klangen ab. Auf eine Wiederaufnahme der Behandlung wurde wegen mangelhaften klinischen Erfolges verzichtet.

Bei Schwangeren wurde die Griseofulvin-Therapie bis nach der Entbindung zurückgestellt. Es ist zwar bisher kein Beweis für eine teratogene oder anderweitig fruchtschädigende Wirkung des Griseofulvin erbracht worden. Jedoch lassen es die bisherigen Erfahrungen mit fraglich arzneimittelinduzierten Phokomelien geraten erscheinen, in der (Früh-) Schwangerschaft zunächst auf jede nicht vital indizierte Arzneimittel-Therapie so lange zu verzichten, bis nähere Anhaltspunkte über Ätiologie und Pathogenese dieser Missbildungen gefunden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die Griseofulvin-Therapie an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen im Zeitraum vom Frühjahr 1959 bis zum Sommer 1962 berichtet.

126 Kranke wurden mit dem neuen oralen Antimycoticum Griseofulvin behandelt. Bei der Auswahl der Patienten wurden strenge Anforderungen an den kulturellen Erregernachweis gestellt. So wurden öfter mehrmals nacheinander Kulturen angelegt, bis ein Erregerwachstum auch bei klinisch sicherem Krankheitsbild erreicht wurde. Nur einige Fälle wurden ohne positive Pilzkultur mit Griseofulvin behandelt.

Die Dosierung wurde vom Frühjahr 1959 bis zum Frühjahr 1960 nach dem Körpergewicht 20-30 mg/kg berechnet. Die Patienten erhielten diese Menge täglich. Seit Anfang 1960 kam die Intervall-Behandlung mit einem Gramm Griseofulvin einen über den anderen Tag zur Anwendung.

71 Patienten wurden wegen einer Onychomykose mit Griseofulvin behandelt. Als Erreger wurde bei ihnen überwiegend Trichophyton mentagrophytes gefunden. Bei 41 Kranken wurden gleichzeitig Pilzerkrankungen anderer Lokalisation gesehen.

Die Behandlungsdauer wurde von einem Monat bis 19 Monaten ermittelt, dabei nahmen die Patienten zwischen 25 und 625 g Griseofulvin ein. In 36 Fällen wurden zusätzlich zur Griseofulvin-Behandlung die Nägel entfernt.
Bei 22 Patienten trat ein einmaliges Recidiv der Nagelpilzinfektion auf, bei 4 Kranken wurden je 2 Recidive und bei einem Kranken 3 Rückfälle gesehen. - Bei den Recidiven mit positiver Pilzkultur wurden 6-mal die gleichen Erreger und 4-mal wurde ein Erregerwechsel, also eine sichere Neuinfektion gefunden. - Die Altersverteilung der Onychomykose zeigt eine Häufung zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr. Es zeigt sich ferner ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes. In den Berufen fehlen Angehörige der land- und forstwirtschaftlichen Berufsgruppe.

16 Kranke mit einer tiefen Trichophytie stellten die zweitgrösste Gruppe dar. Als Erreger fand sich überwiegend Trichophyton mentagrophytes var. gypseum. Die Erkrankungen hatten meist ihren Sitz im Kopfbereich.
Die subjektiven Beschwerden wurden schnell gebessert, die Krankheitsdauer jedoch nicht wesentlich verkürzt. Recidive wurden nicht beobachtet. Es fanden sich überwiegend Angehörige landwirtschaftlicher Berufe an tiefer Trichophytie erkrankt.

Wegen einer follikulären Trichophytie wurden 10 Patientinnen mit Griseofulvin behandelt. Diese Mykose wurde nur bei Frauen beobachtet. Sitz der krankhaften Veränderungen waren nur die Unterschenkel, 6-mal einseitig, 4-mal beiderseits. Die Beobachtung anderer Autoren von gleichzeitigem Vorkommen mit suprafollikulären Hyperkeratosen und Perniosis wird auch im vorliegenden Material bestätigt. Bei den Erregern überwog deutlich Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale. -
Die längste Behandlungsdauer bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit betrug 4 Monate. Bei 3 Kranken wurden 1 Recidiv, bei einer Patientin 2 Rückfälle und bei einer anderen Kranken 4 Recidive beobachtet.

In der Berichtszeit wurden wegen einer oberflächlichen Trichophytie 15 Patienten der oralen Griseofulvin-Therapie zugeführt. Sie wiesen meist mehrere Krankheitsherde auf. Bei den Erregern zeigte sich eine wesentlich grössere Variationsbreite als bei den tiefen Trichophytien.
Die oberflächlichen Trichophytien sprachen gut auf die Griseofulvin-Behandlung an. Es wurden drei Recidive beobachtet.

Eine Mikrosporie, durch Microsporum canis hervorgerufen, wurde ebenfalls mit Griseofulvin behandelt. Sie heilte nach 2 Monaten mit 33 g G. recidivlos ab.

Bei 11 Patienten führte die Erkrankung an einer Epidermophytie (Tinea) zur G.-Behandlung. Bei allen Fällen wurde der kulturelle Erregernachweis erbracht. Trichophyton rub-

rum wurde nur in 2 Fällen gezüchtet. Im Gegensatz zu anderen Autoren konnte ein Überwiegen bestimmter Erreger nicht beobachtet werden. Die Epidermophytie sprach teilweise schlecht auf die alleinige orale Griseofulvin-Therapie an. Vor allem die interdigitale Tinea zeigte sich sehr therapiefraktär. Sie erforderte eine zusätzliche antimykotische Lokalbehandlung.

Wegen eines Ekzema marginatum wurden 11 Patienten mit dem oralen Antibioticum G. behandelt. Neben der typischen Lokalisation wurden auch andere Körperstellen befallen. Die Tinea inguinalis sprach bis auf einen Fall gut auf die Griseofulvin-Medikation an. Es wurden 3 Recidive gesehen.

Ein Fall einer hyperkeratotischen Epidermophytie beider Hohlhände wird gesondert besprochen. Er wurde durch Trichophyton rubrum hervorgerufen.
Die Behandlung dauerte 5 Monate. Die Krankheit recidivierte nicht. Es wurde keine zusätzliche antimykotische Lokalbehandlung durchgeführt.

Bei keinem der beschriebenen Krankheitsbilder konnte ein Überwiegen des Trichophyton rubrum als Krankheitserreger nachgewiesen werden. Epidermophyton floccosum wurde kurz nach dem Abschluss der Berichtszeit 2-mal aus auswärtigen Materialeinsendungen gezüchtet. Es stellt in dem Einzugsgebiet der Universitäts-Hautklinik Tübingen eine Seltenheit dar.

Unter 126 mit Griseofulvin behandelten Patienten wurden insgesamt bei 59 Kranken Nebenwirkungen beobachtet; bei 11 Fällen wurde die Griseofulvin-Behandlung abgebrochen.

Die Nebenwirkungen werden im einzelnen aufgeführt, wobei betont wird, dass zur Erfassung, besonders auch der seltenen Nebenwirkungen, eine genaue Beobachtung aller aufgetretenen Störungen unter der Griseofulvin-Behandlung als notwendig erscheint. Deshalb werden auch die nicht sicher auf die G.-Behandlung zurückzuführenden Krankheitserscheinungen während der Griseofulvin-Behandlung diskutiert.

LITERATUR

ADAM, W.
Externe und interne Therapie von Dermatomykosen und ihre Indikation. Medizinische 42 (1959) 1980

ADAM, W.
Auftreten splitterartiger, subungualer Hämorrhagien während Griseofulvinbehandlung (Histologischer Bildbericht). Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 28 (1960) XXXIX

ADAM, W.
Was gibt es Neues in der Therapie der Dermatomykosen mit Griseofulvin? Dtsch. Med. Wschr. 86 (1961) 866

ADAM, W.
Die Nebenwirkungen der Antibiotika in ihrer Bedeutung für die Dermatologie. Im Druck

ADAM, W. u. K. STEITZ
Zur Indikation der Griseofulvintherapie. Ärztl. Praxis 12 (1960) 567

BÜHLER, A.
Beitrag zur Epidemiologie der durch Eiterkokken verursachten Hauterkrankungen (Pyodermien). Inaug. Dissertation Tübingen (1949)

CREMER, G.
A special granulomatous form of mycosis on the lower legs caused by trichophyton rubrum Castellani. Dermatologica (Basel) 107 (1953) 28

FEGELER, F.
Zur Klinik, Diagnose und Pathogenese follikulärer Trichophytien der Unterschenkel. Dermat. Wschr. 136 (1957) 1177

FEGELER, F. u. G. FORCK
Nebenwirkungen der Griseofulvintherapie. In: H. GÖTZ: Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Springer, Berlin 1962

FORCK, G. u. F. FEGELER
Spasmen der peripheren arteriellen Gefässe bei Nagelpilzerkrankungen und ihre Lösung durch Griseofulvin. Münch. med. Wschr. 104 (1962) 2342

GOTTRON, H. A.
Individualpathologie in der Dermatologie. Dtsch. med. Wschr. 72 (1947) 529 u. 580

GOTTRON, H. A. u. R. SCHMITZ
Hautkrankheiten in ihrer Abhängigkeit von Durchblutungsstörungen. Mannheimer Fortbildungslehrgang 18 (1952) 63

GÖTZ, H.
Ein Beitrag zur Pilzflora klinisch gesunder Haut. Dermat. Wschr. 119 (1947) 659

GÖTZ, H.
Erkennung und Behandlung der Hautmykosen. Dtsch. med Wschr. 83 (1958) 1189

GÖTZ, H.
Ist die Bezeichnung "Epidermophytie" noch gerechtfertigt? Hautarzt 9 (1958) 536

GÖTZ, H.
Beitrag zur gehäuften Auffindung des Trichophyton rubrum (Epidermophyton rubrum Castellani) in der Gegenwart. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 25 (1958) 93

GÖTZ, H.
Experimentelle und klinische Beobachtungen der Behandlung der Tinea manum, pedum, corporis et unguum mit Griseofulvin. Hautarzt 10 (1959) 539

GÖTZ, H.
Indikationen und Gegenindikationen der Griseofulvin-Therapie. In: Fortschr. der prakt. Derm. und Venerologie. 4. Band, Springer, Berlin 1962

GÖTZ, H.
Die Pilzkrankheiten der Haut durch Dermatophyten. Handbuch der Haut-Geschl. Krkh. J. Jadassohn, Ergänzungswerk Band IV/3

GÖTZ, H. u. M. REICHENBERGER u. M. SCHMIDT
Über die in München beobachtete Pilzflora 1953-1960, zitiert nach GÖTZ, H.

GRIMMER, H.
Beitrag zum Erythema nodosum mycoticum. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 19 (1955) 304

GRIMMER, H.
Die Epidemiologie der Berliner Epidermophytien in den Jahren 1952-1959. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 27 (1959) 33

GRIMMER, H.
Histopathologie der Onychomykose und ihre Bedeutung für die Griseofulvin-Therapie. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 28 (1960) 365

HEKELE, K. u. O. LOFFERER
Zur Differentialdiagnose des Erythema induratum Bazin. Dermat. Wschr. 139 (1959) 550

HEITE, H. J.
Zur Pharmakologie des Griseofulvins. In: GÖTZ: Die Griseofulvintherapie der Mykosen. Springer, Berlin 1962

HEITE, H. J. u. D. JANKE
Griseofulvin. Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 2202

HOPF, G.
Zur Frage der internen Behandlung von Dermatomykosen. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 31 (1961) 7380

KALKOFF, K. W. u. D. JANKE
Mykosen der Haut. In: GOTTRON - SCHÖNFELD: Dermatologie u. Venerologie. Band II/2, Thieme, Stuttgart 1958

KARRENBERG, C. L.
Nagelepidermophytie mit positiver Kultur. Bemerkungen über die Mykologie der Nagelepidermophytie überhaupt, die normale Flora der Nägel sowie zum mikroskop. u. kultur. Pilznachweis bei Nagelmykosen. Arch. Dermat. Syph. 158 (1929) 431

KAUFMANN-WOLF
Über Latenzstadien bei einer chron. Pilzinfektion. Dermat. Wschr. 67 (1918) 807

KOCH, R.
Frequenz, Flora und berufliche Verbreitung der Pilzerkrankungen an der Essener Hautklinik. Mykosen 1 (1958) 133

KRÜGER, H.
Beitrag zur Klinik, Pathogenese und oralen Therapie der follikulären, papulösen und nodösen Dermatomykose der Unterschenkel. Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 28 (1960) 11

LANGER, E. u. H. GRIMMER
Die Bedeutung der oberfl. Pilzerkrankungen der Haut im Rahmen des dermat. Krankengutes. Münch. med. Wschr. 98 (1956) 1186

LANGER, H.
Epidemiologische und klinische Untersuchungen bei Onychomykosen. Beitrag zur Berliner Pilzflora. Arch. klin. experim. Dermat. 204 (1957) 624

LETTERER, E.
Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme, ein Lehrbuch, Thieme, Stuttgart 1959

LEWANDOWSKY, F.
Die Tuberkulose der Haut. Springer, Berlin 1916

MEINHOF, W.
Kritische Auswertung der Griseofulvinbehandlung von Onychomykosen unter besonderer Berücksichtigung des Resistenzproblems. In: GÖTZ: Die Griseofulvintherapie der Dermatomykosen. Springer, Berlin 1962

MEMMESHEIMER, A. M.
Zur Histologie der Epidermophytie. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 187 (1949) 134

NESEMANN, G.
Fortschritte in der Chemotherapie der Mykosen. Planta Medica 8 (1960) 124

PINETTI, P. u. A. LOSTIA
Der Wirkungsmechanismus des Griseofulvins in der Therapie der Dermatophytosen in Beziehung zu seiner diskontinuierlichen Verabreichung. Mykosen Band 5 (1962) 72

POLEMANN, G.
Antibiotika in der Behandlung der Pilzkrankheiten (Griseofulvin, Nystatin-Trichomycin). Münch. med. Wschr. 102 (1960) 1079

POLSMANN, G.
Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten. Thieme, Stuttgart 1961

RIEHL, G.
Griseofulvin - ein peroral wirkendes Antimykotikum. Hautarzt 10 (1959) 136

RIEHL, G. u. K. HEKELE u. O. LOFFERER
Erfahrungen mit dem peroral wirksamen Antimykotikum Griseofulvin. Dermat. Wschr. 141 (1960) 161

RIETH, H.
Nachweis und Einteilung der Dermatophyten unter Auswertung des Krankengutes der Universitäts-Hautklinik Hamburg v. 1951-1955. Dermat. Wschr. 133 (1956) 633

RIETH, H.
Die Antimykotika. In: J. Jadassohn, Handbuch der Haut-Geschl. Krkh., Ergänzungswerk, Band V/1B Springer, Berlin 1962

ROTH, F. J. jr. and H. BLANK
The bioassay of Griseofulvin in human stratum corneum. Arch. Dermat. (Chicago) 81 (1960) 662

SAMS, W. M.
Photosensitizing therapeutic agents. J. Amer. Med. Ass. 174 (1960) 2043

SCHNEIDER, W.
Ätiologie und Pathogenese der Kälteschäden der Haut. Arch. Dermat. Syph. (Berlin) 186 (1948) 3

SCHNEIDER, W.
Persönliche Mitteilung.

SCHRAMEK, M.
Befunde bei Pilzkrankheiten der Hände und Füsse. Arch. Dermat. 121 (1916) 630

VANBREUSEGHEM, R. u. S. ROSENTHAL
Griseofulvinaufnahme durch die Nägel. In: GÖTZ: Die Griseofulvintherapie der Mykosen. Springer, Berlin 1962

WAGNER, A.
Die Pilzflora im Bezirk Leipzig. Dermat. Wschr. 134 (1956) 789

WILLIAMS, D. I., R. H. MARTEN and I. SAKARNI
Oral Treatment of Ringworm with Griseofulvin. Lancet 2 (1958) 1212

LEBENSLAUF

Am 2. Febr. 1935 wurde ich, Uwe Balfanz, als erstes Kind des Behördenangestellten Fritz Balfanz in Neustettin/Pommern geboren.
Die Volksschule besuchte ich bis 1945 in Neustettin.
Durch die Kriegsereignisse mussten wir unsere Heimatstadt verlassen.
In Potsdam besuchte ich die Schule weiter und legte hier 1953 meine Reifeprüfung ab.
Mein Studium begann ich 1953 an der Humboldt-Universität in Berlin. Dort hörte ich 4 Semester. Das 5. Semester belegte ich in Tübingen. Hier machte ich 1955 mein Physikum und hörte die klinischen Vorlesungen.
Das Staatsexamen legte ich 1958 ebenfalls in Tübingen ab.
Als Medizinalassistent war ich in Rottweil und in Tübingen tätig.
Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 31.1.1961.
Seit 1961 bin ich an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen als Verwalter einer Assistentenstelle beschäftigt.

Herrn Professor Dr. med. W. SCHNEIDER
danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, Herrn Oberarzt
Doz. Dr. med. W. ADAM für die wertvollen Anregungen und Hinweise bei
der Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	4
Vorbemerkungen zum Krankengut und zur Dosierung	"	6
1. Onychomykosen	"	7
2. Tiefe Trichophytien	"	21
3. Follikuläre Trichophytien der Unterschenkel	"	24
4. Oberflächliche Trichophytien	"	27
5. Mikrosporie	"	31
6. Sogenannte Epidermophytien	"	31
7. Ekzema marginatum	"	37
8. Hyperkeratotische Epidermophytie der Hohlhände	"	40
Nebenwirkungen der Griseofulvintherapie	"	41
Zusammenfassung	"	48
Literaturverzeichnis	"	51
Lebenslauf	"	55
Inhaltsverzeichnis	"	57